

Кожоназаров Б.К.

## ЭНДОТЕЛИНОВАЯ СИСТЕМА И ЛЕГОЧНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Kozhonazarov B.K.

## ENDOTHELIN SYSTEM AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

В настоящее время известно, что эндотелиновая система играет важную роль в генезе легочных артериальных гипертензий (ЛАГ), а антагонисты рецепторов эндотелина эффективны в лечении данной патологии. При ЛАГ наблюдается массивный рост миофибробластов в интима мелких легочных артерий. Отмечается также утолщение интимы и пролиферация эндотелиальных клеток, которые могут привести к плексиформным поражениям. Начиная с открытия Yanagisawa и сотрудниками в 1988 эндотелиновой системы, она интенсивно изучается в течение последних 20 лет [1]. Очевидно, что эндотелин-1 (ЭТ-1) является ключевым медиатором легочной сосудистой биологии и патофизиологии и мощным вазоконстриктором и пролиферативным цитокином. В начале 1990-ых ЭТ-1 был идентифицирован как важный медиатор ЛАГ. Показано, что ЭТ-1 плазмы крови увеличен у пациентов с ЛАГ и коррелирует с повышенным легочным сосудистым сопротивлением [2]. Более того, экспрессия ЭТ-1 мРНК и белка увеличена в эндотелиальных клетках при сосудистых поражениях вследствие первичной легочной артериальной гипертензии (ПЛАГ) [3]. Эффективность использования блокаторов рецепторов ЭТ-1 на экспериментальных моделях позволила уточнить правильность данных исследований. Так на животных моделях при экспериментальной легочной гипертензии вызванной хронической (2-3 недели) гипоксией и монокроталиновой ЛАГ антагонисты рецепторов ЭТ-1 оказались очень эффективны [4]. Более того, на животных моделях было показано, что блокаторы рецепторов ЭТ-1 снижают легочное артериальное давление (ЛАД) при хронической ЛАГ [5]. Данные исследования показывают, что блокаторы рецепторов ЭТ-1 не только снижают вазоконстрикцию, но и вызывают обратное развитие ремоделирования легочных сосудов [6]. Известно, что в клиническом течении ЛАГ главным компонентом увеличенного легочного сосудистого сопротивления является не столько сужение легочных сосудов, а сколько их ремоделирование. Однако, на животных моделях, преобладает гипертрофия и поражение средней оболочки сосудов, а не утолщение интимы, и пока не совсем ясно встречается ли регресс этих повреждений у людей. Несмотря на это блокаторы рецепторов ЭТ-1 рассматриваются как препараты, имеющие уникальную способность влиять на ремоделирование сосудов легких опосредованно через влияние на рост клеток сосудов.

**РЕЦЕПТОРЫ ЭНДОТЕЛИНА**

Рецепторы ЭТ представлены по крайней мере в виде двух отдельных изоформ, ЭТА и ЭТВ. Рецепторы ЭТА главным образом находятся в гладкомышечных клетках (ГМК) и отвечают за вазоко-

нстрикцию и пролиферацию клеток, тогда как рецепторы ЭТВ обнаружены как на эндотелиальных клетках, так и на ГМК. Роль рецепторов ЭТВ более сложна. Рецепторы ЭТВ могут приводить к эндотелий-зависимой вазодилатации путем высвобождения окиси азота (NO) и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>); однако, роль рецепторов ЭТВ в вазодилатации не совсем ясна. Количество рецепторов ЭТВ увеличивается в мелких периферических легочных артериях [7]. Это та область, в которую входят резистивные артерии легкого, и где происходит ремоделирование сосудов легочного русла при ЛАГ. Фармакологические исследования на легочных артериях подтверждают то, что рецепторы ЭТВ, так же как рецепторы ЭТА, вызывают вазоконстрикцию под влиянием ЭТ-1, хотя, имеются различия в ЭТВ зависимой вазоконстрикции у различных особей. В ГМК человеческой легочной артерии, культивированных из мелких легочных артерий (с внешним диаметром 1 мм) сохраняется большое количество рецепторов ЭТВ (33 %) и эти рецепторы, как было показано, вызывают рост клеток в ответ на ЭТ-1 [7]. У больных тяжелой ЛАГ обнаружено большое количество рецепторов ЭТ в периферических легочных артериях [7]. В то же время у пациентов с идиопатической ЛАГ, не наблюдалось изменения соотношения ЭТА и ЭТВ рецепторов в периферических легочных артериях измеренных путем ауторадиографии *in vitro* (6). Однако ранее было показано, что при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, происходит селективная экспрессия мРНК рецепторов ЭТВ в легочной ткани [8].

В экспериментах на животных показано, что инфузия ЭТ-1 увеличивает NO в выдыхаемом воздухе у морских свинок [9], а блокада эндотелиновых рецепторов бозентаном снижает NO у собак [10]. В то же время ведение селективного антагониста ЭТА рецепторов нормализует сниженную NO у животных с легочной гипертензией вследствие хронической гипоксии [11]. Также показано, что у тибетцев уровень окиси азота в выдыхаемом воздухе в 2 раза выше, чем у низкогорцев [12] и данный феномен может объяснить тот факт, что у тибетцев низкие показатели легочного артериального давления (ЛАД) [13]. по данным Girgis et al уровень NO в выдыхаемом воздухе достоверно увеличился у пациентов больных первичной легочной артериальной гипертензией в результате 3-х месячной терапии бозентаном [14]. Также в этой статье отмечается увеличение экскреции нитритов с мочой и в то же время, уровень эндогенного NO в плазме крови, также как и другие показатели каскада NO достоверно не изменились через 3 месяца терапии бозентаном.

**БЛОКАТОРЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Блокаторы ЭТ рецепторов получили широкое распространение в лечении ЛАГ. Роль блокатора ЭТ рецепторов бозентана в лечении ЛАГ не вызывает сомнений. Так в ряде исследований показано, что бозентана эффективно снижает ЛАГ, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных ЛАГ [15-17]. Рядом исследований было показано, что увеличение ЛАД у альпинистов при острой гипоксии связано с увеличением концентрации ЭТ-1 в плазме крови [18, 19]. Таким образом, можно предположить, что блокада ЭТ рецепторов может привести к снижению ЛАД. Недавно было проведено исследование АСМЕ-1 где показано, что ЭТ-1 играет важную роль в ответе легочного сосудистого русла при адаптации к условиям высокогорья. Так уровень ЭТ-1 увеличивался в 1 день адаптации к высокогорью и уменьшался в последующие дни, соответственно уровню систолического ЛАД [20]. Более того, в данном в плацебо-контролируемом исследовании авторы показали, что бозентан эффективно контролирует увеличение ЛАД в ответ на гипоксию, а также вызывает снижение клиренса свободной жидкости в организме, по сравнению с плацебо.

Таким образом, было бы логично предположить, что блокада эндотелиновых рецепторов может улучшить легочную гемодинамику и снизить ЛАД и у горцев больных высотной легочной артериальной гипертензией (ВЛАГ). До настоящего времени роль ЭТ и его блокаторов при ВЛАГ достаточно не изучена.

**Литература:**

1. Yanagisawa M., Masaki T. Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:1877-1883.
2. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Intern Med* 1991;114:464-9.
3. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
4. Bonvallet ST, Zamora MR, Hasunuma, et al. BQ123, an ETA-receptor antagonist, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol* 1994;266:H1327-1.
5. Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, et al. Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* 1993;73:887-97.
6. Chen S-J, Chen Y-F, Opgenorth TJ, et al. The orally active nonpeptide endothelin A receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague-Dawley rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:713-2.
7. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:398-405.
8. Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:1034-6.
9. Malmstrom R.E., Tornberg D.C., Settergren G. et al. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:114-120.
10. Hubloue I., Biarent D., Abdel K.S. et al. Endogenous endothelins and nitric oxide in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J* 2003;21:19-24.
11. MacLean M.R. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11: 125-132.
12. Beall C.M., Laskowski D., Strohl K.P. et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature* 2001; V414: 411-412.
13. Groves B.M., Droma T., Sutton J.R. et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. // *J. of Appl. Phys.* - 1993. - V. 74. - №1 - p. 312-8.
14. Girgis R.E., Champion H.C., Diette G.B. et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension. Response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 352-357.
15. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
16. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
17. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: Breathe-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
18. Maggiorini M., Melot C., Pierre S. et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 2001; 103: 2078-2083.
19. Goerre S., Wenk M., Bartsch P. et al. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995; 91:359-364.
20. Modesti P. A., Vanni S., Morabito M. et al. Role of endothelin-1 in exposure to high altitude acute mountain sickness and endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* 2006; 114: 1410-1416.